

## VALMISTEYHTEENVETO

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 5 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 4,35 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 63,57 mg–72,71 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 10 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 8,65 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 127,14 mg–145,42 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 20 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 17,30 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 114,65 mg–131,13 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 30 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 25,95 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 69,60 mg–79,61 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 40 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 34,60 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 92,80 mg–106,14 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 50 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 43,25 mg:aa metyyylifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 116,00 mg–132,68 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 60 mg metyylyfenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 51,90 mg:aa metyylyfenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 139,20 mg–159,22 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / valkoinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanvärinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Malvanvärinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanvälinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Vaaleanharmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Harmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Violetti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Tummanvioletti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (19,4 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

##### **Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)**

Medikinet CR on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille ja aikuisille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi.

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsykiatri tai psykiatri.

## **ADHD:n taudinmäärityksessä huomioitavia seikkoja lapsilla**

Taudinmääritys tehdään nykyisten DSM-IV -tautiluokituskriteerien tai ICD-10 -ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmäärityksen tekeminen edellyttää lääketieteellisten, psykologisten, kasvatuksellisten ja sosiaalisten erityismenetelmien käyttöä.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkevalmisteen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

Sopiva opetusympäristö on tärkeä ja psykososiaaliset toimenpiteet ovat yleensä tarpeen. Kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi, päätös stimulanttien käytöstä täytyy perustaa lapsen oireiden vakavuuden perusteelliseen arviointiin. Metyylifenidaatin käytön pitää aina perustua myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen ja lääkehoidon määräämistä ja taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

## **ADHD:n taudinmäärityksessä huomioitavia seikkoja aikuisilla**

Taudinmääritys tehdään DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. ADHD:ta kärsivillä **aikuisilla** tyypillisesti esiintyviä oireita ovat levottomuus, kärsimättömyys ja tarkkaamattomuus. Ylivilkkauden kaltaiset oireet heikentyvät yleensä ikääntymisen myötä mahdollisesti sopeutumisen, hermoston kehityksen ja itselääkinnän vuoksi. Tarkkaamattomuuden oireet ja niiden aiheuttama haitta ovat merkittäviä aikuisilla esiintyvässä ADHD:ssa. Aikuisten taudinmääritykseen tulee sisältyä jäsenelty potilashaastattelu vallitsevien oireiden määrittämiseksi. Lapsuudessa esiintynyt ADHD-oireilu on määritettävä takautuvasti (asiakirjoista tai asianmukaisia, jäseneltyjä kyselyjä/haastatteluja käyttäen). Kolmannen osapuolen vahvistus on suotava, eikä Medikinet CR – valmisteen antamista pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Taudinmääritystä ei saa perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Päätöksen stimulanttien käytöstä aikuisella pitää perustua erittäin perusteelliseen arviointiin ja diagnoosi edellyttää kohtalaisia tai vaikeasteisia, useampaan eri elämänaalueeseen vaikuttavia toiminnallisia häiriöitä ainakin kahdella eri elämänaalueella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

### **4.2. Annostus ja antotapa**

#### **Annostus**

**Hoidon aloittaa ja sitä valvoo ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsykiatri tai psykiatri.**

### **Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta:**

Ennen lääkityksen määräämistä, potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittausta. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista, tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä kuolemista, ja kasvukäyrästölle kirjataan tarkat tiedot potilaan pituudesta ja painosta ennen hoidon aloittamista. Aikuisilla kirjataan vain paino (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

### **Jatkuva seuranta:**

Potilaan kasvua (lapset), painoa sekä psyykkistä ja kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus (lapset), paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

Potilaita pitää seurata metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

### **Annoksen suurentaminen**

Yleistä:

Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausiannoksena, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.

- Lasten ei pidä ottaa Medikinet CR -valmistetta liian myöhään aamulla, koska se voi aiheuttaa unihäiriöitä.

Annostuksiin, joita ei voida tai joita ei ole järkevää toteuttaa valmisteen tällä vahvuudella, on saatavana tätä valmistetta muina vahvuuksina sekä muita metyyliifenidaattia sisältäviä valmisteita.

### **Lapset**

Annos on titrattava huolellisesti metyyliifenidaattihydrokloridihoitoa aloitettaessa. Tämä onnistuu tavallisesti käyttämällä lääkeaineen heti vapauttavaa lääkeainetta, joka jaetaan sopiviin annoksiin. Suositeltu aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa kerran tai kaksi kertaa päivässä (esim. aamiaisella ja lounaalla) ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 5–10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan. Kerran vuorokaudessa otettavia Medikinet CR 10 mg –säädellysti vapauttavia kapseleita voidaan ottaa jo hoidon alussa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavien lääkeaineen välittömästi vapauttavien 5 mg:n metyyliifenidaattihydrokloriditablettien sijaan, jos hoitava lääkäri katsoo kaksi kertaa päivässä tapahtuvan annostuksen sopivaksi heti hoidon alussa, mutta lääkityksen ottaminen kaksi kertaa vuorokaudessa on vaikea toteuttaa.

Medikinet CR koostuu lääkeaineen heti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta) ja lääkeainetta pitkäkestoisesti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta). Medikinet CR 10 mg –säädellysti vapauttavasta kapselista vapautuu näin 5 mg:n metyyliifenidaattihydrokloridiannos välittömästi sekä 5 mg:n annos pitkävaikutteisesti. Kunkin annoksen pitkävaikutteisen osuuden on tarkoitus ylläpitää hoitovastetta koko iltapäivän ajan ilman keskipäivällä otettavaa annosta. Sen on tarkoitus saada aikaan terapeuttinen pitoisuus plasmassa noin 8 tunnin ajaksi, mikä kattaa pikemminkin koulupäivän kuin koko päivän (katso kohta 5.2). Esimerkiksi 20 mg:n Medikinet CR –säädellysti vapauttava kapseli on

tarkoitettu korvaamaan aamiaisen yhteydessä otettava 10 mg:n annos ja lounaan yhteydessä otettava 10 mg:n annos lääkeaineen heti vapauttavaa metyyliifenidaattihydrokloridia.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyyliifenidaattihydrokloridin välittömästi vapauttavaa lääkeainetta, voidaan siirtää käyttämään vastaavansuuruisen vuorokausiannoksen vapauttavia Medikinet CR – säädellysti vapauttavia kapseleita.

Jos lääkkeen vaikutus loppuu liian aikaisin iltapäivällä tai illalla, häiriökäyttäytyminen voi uusiutua. Myöhemmin päivällä otettu pieni annos lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyliifenidaattihydrokloriditabletteja voi auttaa tällaisessa tilanteessa. Tällöin on huomioitava, että oireet voidaan saada riittävästi hallintaan ottamalla kaksi kertaa päivässä lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyliifenidaattihydrokloriditabletteja. Lääkeaineen välittömästi vapauttavien metyyliifenidaattitablettien pienen ilta-annoksen etuja ja haittoja on arvioitava nukahtamisvaikeuksiin nähden.

Jos lisäannos lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyliifenidaattitabletteja on tarpeen myöhemmin päivällä, hoitoa ei saa jatkaa Medikinet CR –säädellysti vapauttavilla kapseleilla, paitsi jos tiedetään, että sama lisäannos tarvitaan myös tavanomaisten lääkeaineen välittömästi vapauttavien metyyliifenidaattihydrokloriditablettien aamupalan/lounaan yhteydessä otettavan vastaavan annoksen kanssa.

Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausiannoksena, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.

Metyyliifenidaattihydrokloridin enimmäisvuorokausiannos lapsilla on 60 mg.

## **Aikuiset**

### *Metyyliifenidaattihoidon jatkaminen*

Aikuispotilaat, joilla Medikinet CR -hoidosta on todettu selkeää hyötyä lapsuudessa ja/tai nuoruudessa, voivat jatkaa Medikinet CR -hoitoa aikuisiällä käyttäen aluksi samaa vuorokausiannosta (mg/kg). Annoksen muuttamisen tarpeellisuutta ja mahdollisuutta on arvioitava säännöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella.

### *Aikuiset, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR –valmistetta*

Metyyliifenidaattihoito vaatii aina yksilöllistä, tehoon ja siedettävyyteen perustuvaa annoksen säätämistä, koska yksilöllinen hoitovaste voi vaihdella merkittävästi. Näin ollen hoidon aloittaminen vaatii huolellista annoksen titrausta aikuisilla, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR -valmistetta. Annoksen titraus aloitetaan pienimmästä mahdollisesta annoksesta.

Suosittelun aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan.

Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kahteen annokseen, jotka annetaan aamulla ja keskipäivällä.

Yksilöllisen titrauksen tarkoituksena on löytää pienin mahdollinen vuorokausiannos, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.

Lapsiin ja nuoriin verrattuna aikuispotilaat saattavat tarvita suuremman vuorokausiannoksen perustuen potilaan painoon.

Enimmäisvuorokausiannos riippuu potilaan painosta, ja se saa olla korkeintaan 1 mg painokiloa kohti. Potilaan painosta riippumatta metyyliifenidaattihydrokloridin suurin sallittu vuorokausiannos on 80 mg. Tätä annosta ei saa ylittää, koska tämän suurempia vuorokausiannoksia ei ole tutkittu kliinisiä tutkimuksissa.

## **Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito**

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito voidaan yleensä lopettaa murrosiän aikana tai sen jälkeen, kun sitä käytetään lapsilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoiton keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

### **Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen**

Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lievene, vaikka lääkettä on käytetty kuukauden ajan annostusta asianmukaisesti muuttaen. Jos oireet odotusten vastaisesti pahenevat tai muita haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

### **Iäkkäät potilaat**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

### **Alle 6-vuotiaat lapset**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta riittämättömät.

### **Antotapa**

Suun kautta.

Medikinet CR otetaan aterian yhteydessä tai aterian jälkeen, jotta lääkkeestä saadaan riittävän pitkäkestoinen vaikutus ja vältetään plasman korkeat pitoisuushuiput. Medikinet CR -säädellysti vapauttavien kapselien metyyllifenidaattihydrokloridi imeytyy huomattavasti nopeammin, kun lääkevalmiste otetaan tyhjään mahaan. Lääkeaineen vapautuminen ei ehkä kestä tällöin riittävän pitkään. Tästä syystä Medikinet CR -säädellysti vapauttavia kapseleita ei tulisi ottaa ilman ateriaa.

### Lapset

Medikinet CR -säädellysti vapauttavat kapselit tulisi ottaa aamulla **aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen**.

### Aikuiset

Medikinet CR tulisi ottaa aamulla ja lounasaikaan **aterian yhteydessä tai aterian jälkeen**.

Kapselit voidaan niellä kokonaisina nesteen kanssa tai vaihtoehtoisesti ne voidaan avata ja kapselin sisältö sekoittaa pieneen määrään (ruokalusikalliseen) omenasosetta tai jogurttia, joka on otettava heti eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Sekoituksen ottamisen jälkeen on juotava nestettä, esim. vettä. Kapseleita ja kapselien sisältöä ei saa pureskella eikä murskata.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.
- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta näiden lääkevalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpaine kriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.

- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vakava ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa).
- Sydän- ja verisuonitaudit, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.
- Potilaat, joilla on aiemmin ollut huomattavaa mahanesteen hapottomuutta (pH-arvo yli 5,5), H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajahoidon, protonipumpun estäjien käytön tai antasidihoidon yhteydessä.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville potilaille, ja lääkevalmisteen käyttöä koskeva päätöksen saa tehdä vasta, kun potilaan oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste on arvioitu huolellisesti. Kun hoitoa harkitaan lapselle, oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään (6–18 vuotta) on arvioitava huolellisesti.

##### **Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta)**

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Pitkäkestoista lääkettä (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapset), painoa, ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu seuraavassa ja niitä voivat olla (mutta ne eivät rajoitu vain näihin) motoriset tai äänelliset nykimisoireet (tics), aggressiivinen tai vihamielinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus, psykoosi, mania, harhaluulot, ärtyvyys, spontaanisuuden puute, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä.

Metyylifenidaattihoitoon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

##### **Käyttö iäkkäille potilaille**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

##### **Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

##### **Sydän- ja verisuonitaudit**

Kun potilaalle harkitaan stimulanttihoitoa, pitää selvittää tarkasti hänellä mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset tai malignit rytmihäiriöt) ja potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla

metyylifenidaattihoiton aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisurintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyllifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Myös aikuisilla ADHD-potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin muutoksia diastolisessa ja systolisessa verenpaineessa. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä, mutta terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoitetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista.

**Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata tarkoin. Verenpaine ja sydämen syketiheys kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.**

Metyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista tiettyjen todettujen sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, **ellei sydänlääkäriä ole konsultoitu (ks. kohta 4.3).**

**Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat tai muut vakavat sydänsairaudet**  
Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella potilaille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriöitä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

#### **Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat**

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden väärinkäyttöön saattaa liittyä äkkikuolemia tai muita vakavia kardiovaskulaarisia haittoja.

#### **Aivoverenkiertohäiriöt**

Kohdassa 4.3 kerrotaan aivoverenkiertohäiriöistä, joiden yhteydessä metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyllifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärissä käynnillä.

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilas altistuu metyyllifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyyllifenidaattihoiton nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, joilla ilmenee metyyllifenidaattihoiton aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön ja puheen, kielen tai muistin heikkeneminen.

Metyylifenidaattihoito ei ole vasta-aiheista hemiplegistä CP-oireyhtymää sairastaville.

#### **Priapismi**



Metyylifenidaattivalmisteiden käytön yhteydessä on saatu ilmoituksia pitkittyneistä ja kivuliaista erektioista etenkin muutettaessa metyyllifenidaattihoito-ohjelmaa. Potilaiden, joille kehittyi poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai toistuvia ja kivuliaita erektioita, olisi hakeuduttava välittömästi hoitoon.

### **Psykkiset häiriöt**

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyllifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

**Potilas on tutkittava uusien tai pahentuneiden psyykkisten häiriöiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.**

### **Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen**

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

### **Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen**

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) potilaille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyyllifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

### **Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös**

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyyllifenidaattihoitoon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkärin on arvioitava annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, pitäen mielessä, että annoksen suurentaminen tai pienentäminen voi olla tarpeen. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

### **Itsemurhataipumus**

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyyllifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyyllifenidaattihoitoon mahdollista lopettamista pitää harkita.

### **Nykimishäiriöt (tics)**

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu. Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja potilas on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyllifenidaattihoitoon aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

### **Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys**

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. **Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai**

**pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisssä käynnillä.**

### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot**

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntainen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyyllifenidaattihoidon aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen, kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen.

**Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisssä käynnillä.**

### **Kasvu**

Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista.

Metyylifenidaatin vaikutusta lapsen lopulliseen pituuteen ja painoon ei tiedetä ja sitä tutkitaan parhaillaan.

**Pituus (lapset), paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.** Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään.

### **Kouristuskohtaukset**

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyllifenidaattia epilepsiaa sairastaville. Metyylifenidaatti saattaa madaltaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuksia, potilailla, joilla on ollut EEG-poikkeamia ilman kouristuskohtauksia, ja harvoin potilailla, joilla ei ole ollut kouristuskohtauksia tai EEG-poikkeamia. Jos kouristuskohtauksia ilmenee aiempaa useammin tai ensimmäistä kertaa, metyyllifenidaatin käyttö on lopetettava.

### **Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen**

Potilaita pitää seurata tarkoin metyyllifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen, virheellisen ja väärinkäytön riskin varalta.

Metyylifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen mahdollisuus.

Pitkäaikainen metyyllifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavan toleranssin ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalia käyttäytymistä. Psykoottisia episodeja voi ilmetä, etenkin parenteraalisen väärinkäytön yhteydessä.

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen päihteiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääketai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, koska tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.

Metyylifenidaatti ja muut stimulantit eivät välttämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri päihteiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.

## **Hoidon lopettaminen**

Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauden. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

Väärinkäytön lopettamista on seurattava tarkoin, koska vaikeaa masennusta voi ilmetä.

## **Väsymystilat**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

## **Metyylifenidaattilääke muodon valinta**

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyyllifenidaattivalmisteen ja lääke muodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta. Aikuisilla on käytettävä vain Medikinet CR -valmistetta.

## **Lääkeaineiden seulonta**

Tämä valmiste sisältää metyyllifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Urheilijoiden on oltava tietoisia siitä, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

## **Munuaisten ja maksan vajaatoiminta**

Metyylifenidaatin käytöstä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta.

## **Hematologiset vaikutukset**

Metyylifenidaatin turvallisuutta pitkäaikaikäikäytössä ei täysin tunneta. Jos potilaalle kehittyy leukopenia, trombositopenia, anemia tai muita muutoksia, kuten vakavaan munuais- tai maksasairauteen viittaavia muutoksia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

## **Apuaineet: sakkaroosi**

Tämä valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltoosin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

Ei tiedetä, miten metyyllifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyllifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyyllifenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusoijien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyyllifenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyyllifenidaatin d- ja l-enantiomeerit eivät myöskään merkittävästi estä sytokromi P450 1A2:ta, 2C8:ta, 2C9:ta, 2C19:ta, 2D6:ta, 2E1:ta tai 3A:ta.

On kuitenkin olemassa viitteitä siitä, että metyyllifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyyllifenidaattihoidon aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti

käytettävien lääkevalmisteiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisajan).

## **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

### **Käyttö verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa**

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainetta alentavien lääkeaineiden vaikutusta.

### **Käyttö verenpainetta kohottavien lääkevalmisteiden kanssa**

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyylyfenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkeaineiden kanssa (ks. myös kohdat joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

Mahdollisen verenpaine kriisin vaaran vuoksi metyylyfenidaatin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan (parhaillaan tai edeltävien kahden viikon aikana) epäselektiivisillä irreversiibeileillä MAO:n estäjillä (ks. kohta 4.3).

### **Käyttö alkoholin kanssa**

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkeaineiden, myös metyylyfenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Erittäin korkeiden alkoholipitoisuuksien yhteydessä kineettinen profiili saattaa muuttua nopeammin vapautuvaksi. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

### **Käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa**

Kirurgisen toimenpiteen aikana on verenpaineen äkillisen kohoamisen riski. Jos potilaalle on suunniteltu kirurginen toimenpide, metyylyfenidaattihoito pitäisi keskeyttää toimenpidepäiväksi.

### **Käyttö keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien (esim. klonidiinin) kanssa**

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkkikuolemia, on raportoitu, kun metyylyfenidaattia on käytetty samanaikaisesti klonidiinin kanssa. Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

### **Käyttö dopaminergisten lääkeaineiden kanssa**

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyylyfenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkeaineiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyylyfenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyylyfenidaatin käyttöön saattaa liittyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien kanssa (mukaan lukien dopa ja trisykliset masennuslääkkeet) tai yhdessä dopamiiniagonisteja sisältävien psykoosilääkkeiden kanssa.

### **Käyttö muiden lääkkeiden kanssa**

Medikinet CR –säädellysti vapauttavia kapseleita ei saa käyttää yhdessä H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajien, protonipumpun estäjien eikä antasidien kanssa, koska se voi johtaa vaikuttavan aineen kokonaismäärän nopeutuneeseen vapautumiseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea

lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:ta naista kohden.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu spontaaniraporteissa.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Metyylifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

### **Imetys**

Metyylifenidaattia on löydetty metyyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

Yhdessä tapauksessa imeväisikäisellä lapsella todettiin yksilöimätöntä painon laskua altistuksen aikana, mutta lapsi toipui ja paino nousi sen jälkeen, kun äiti lopetti metyyylifenidaattihoiton. Mahdollista riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyyylifenidaattihoito tai pidäytyä metyyylifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituva hyöty lapselle ja lääkeshoidosta koituva hyöty äidille.

### **Hedelmällisyys**

Metyylifenidaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metyylifenidaatti voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, mukaan lukien akkomodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä ja näön hämärtymistä. Medikinet CR -valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta pitää varoittaa näistä mahdollisista vaikutuksista ja häntä on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos hänellä ilmenee tällaisia vaikutuksia.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Medikinet CR -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyyylifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Medikinet CR -valmisteella ilmoitettujen ja metyyylifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Esiintymistiheydet:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä- luokka	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti				

Veri ja imukudos					Anemia <sup>#</sup> , Leukopenia <sup>#</sup> , Trombosytopenia, Trombosytopeninen purppura	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet kuten Angioedeema, Anafylaktiset reaktiot, Aurikulaarinen turvotus, Vesikellot, Hilseilyoireet, Nokkosihottuma, Kutina, Ihottumat ja Äkillinen ihottuma			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus*		Ruokahaluttomuus, Heikentynyt ruokahalu, Heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*				
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus, Hermostuneisuus	Tunnelabiliteetti, Aggressio*, Kiihtyneisyys*, Ahdistuneisuus*, Masennus*, Ärtynisyys, Poikkeava käytös, Bruksismi <sup>∞</sup>	Psykoottiset häiriöt*, Kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, Vihaisuus, Itsemurha-ajatukset*, Mielialan vaihtelut <sup>#</sup> , Levottomuus <sup>#</sup> , Itkuisuus, Nykimisoreet*, Nykimisoreiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, Liikavalppaus, Unihäiriö <sup>#</sup>	Mania*, Desorientaatio	Itsemurhayriitys (myös toteutunut itsemurha)*, Ohimenevä masentuneisuus*, Poikkeavat ajatukset, Apatia <sup>#</sup> , Itseään toistava käytös, Ylikeskittyminen	Harhat*, Ajatushäiriöt*, Sekavuustila*, Riippuvuus väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkeainemuodoilla, Logorrea, Jännitys <sup>\$</sup> , Bruksismi <sup>\$</sup>
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, Dyskinesia, Psikomotorinen hyperaktiivisuus,	Sedaatio, Vapina <sup>#</sup> ,		Kouristukset, Koreoatetoidiset liikkeet, Aivoinfarktista johtuva paraneva	Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto,

		Uneliaisuus			neurologinen puutostila (RIND), Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyliifenidatin vaikutus on epäselvä).	aivoverenkierrotapahtumat, aivovaltimotulehdus, aivovaltimotukos), Grand mal-kohtaukset*, Migreeni <sup>#</sup> , dysfemia <sup>\$</sup> , Parestesia <sup>\$</sup> , Afasia <sup>#\$</sup>
Silmät			Kahtena näkeminen, Näön hämärtyminen <sup>#</sup>	Akkomodaatiovaikeudet, Mydriaasi, Näkökyvyn häiriö		Kuiva silmä <sup>\$</sup> , Korkea silmänpaine
Sydän*	Sydämentykytys	Rytmihäiriö, Takykardia	Rintakipu	Angina pectoris	Sydänpysähdys; Sydäninfarkti	Supraventrikulaarinen takykardia, Bradykardia, Kammio lisälyönnit, Lisälyönnit, Sydänvaivat <sup>\$</sup>
Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine			Aivovaltimotulehdus ja/tai tukos, Raajojen kylmyys, Raynaud'n oireyhtymä	Kuumotus <sup>\$</sup> , Kuumat aallot <sup>\$</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, Nielun ja kurkunpään kipu	Hengenahdistus			Suunielun kipu <sup>\$</sup> , Nenäverenvuoto <sup>\$</sup> ,
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, Ripuli, Pahoinvointi, Mahavaivat, Oksentelu – nämä ilmenevät useimmiten hoidon alussa ja niitä helpottaa ruoan nauttiminen yhdessä lääkkeen kanssa, Suun	Ummetus			Röyhtäily <sup>\$</sup>

		kuivuminen				
Maksa ja sappi					Poikkeava maksan toiminta, mukaan lukien maksakooma	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, Kutina, Ihottuma, Nokkosihottuma, Liikahikoilu**	Angioedeema, Vesirakkulat, Hilselyoireet	Makulaarinen ihottuma; Eryteema	Erythema multiforme, Hilsely ihotulehdus, Samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	Ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	Lihakkipu, Lihaskrämpit		Lihaskrämpit	Leukalukko <sup>∞</sup>
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia, Kuukautishäiriöt <sup>§</sup> , Libidon heikkeneminen <sup>§</sup>		Erektiohäiriöt, Priapismi, Erektioiden lisääntyminen ja pitkittynyt erektio, Rintakipu <sup>§</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume	Väsymys		Äkillinen sydänkuolema*	Erittäin korkea kuume, Tarkkaavaisuushäiriö <sup>§</sup> , Influenssan kaltainen sairaus <sup>§</sup> , Astenia <sup>§</sup> , Jano <sup>§</sup>
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, Painon lasku*	Sydämen sivuääni*, Maksaentsyymiarvojen nousu		Suurentunut alkalifosfaasiarvo, Veren bilirubiiniarvon nousu, Verihiutaleiden määrän pieneneminen, Valkosolun määrän poikkeama	Veren tyreotropiini- ja parathormonitoisuuden suureneminen <sup>§</sup>
Sosiaaliset olosuhteet						Kumppanin stressi <sup>§</sup> , Perheen stressi <sup>§</sup>
Kuulo ja tasapainoelin						Tinnitus <sup>§</sup>



\*Ks. kohta 4.4.

\*\* Esintyvyys niissä aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkehaittavaikutusta raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla

# Yleisyys perustuu lapsista ja nuorista saatuihin tietoihin, mutta kliinisten tutkimusten tulosten perusteella yleisyys aikuisilla voi olla suurempi.

§ Yleisyys perustuu aikuisille tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, mutta voi koskea myös lapsia ja nuoria.

∞ Aikuisten ADHD-tutkimusten perusteella laskettu esiintymistiheys (lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmoitettu näitä tapauksia.)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapselien pitkäkestoinen vapautuminen on huomioitava hoidettaessa yliannostuspotilaita.

#### Merkit ja oireet

Pääasiassa keskushermoston ja sympaattisen hermoston ylikiihottumisesta johtuvia akuutin yliannostuksen oireita voivat olla oksentelu, agitaatio, vapina, hyperrefleksia, lihasten nykiminen, kouristukset (joita voi seurata kooma), euforia, sekavuus, aistiharhat, delirium, hikoilu, kasvojen punoitus, päänsärky, hyvin korkea kuume, takykardia, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, hypertensio, silmien mustuaisten laajeneminen ja limakalvojen kuivuminen.

#### Hoito

Metyylifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta entisestään. Jos merkit ja oireet eivät ole liian vaikeita ja potilas on tajuissaan, mahan sisältö voidaan tarvittaessa tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Ennen mahahuuhtelua mahdollinen agitaatio ja kouristukset on saatava hallintaan ja hengitystiet on pidettävä avoinna. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihiihtä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiinia.

Tehohoitoa on annettava riittävän verenkierron ja hengityksen ylläpitämiseksi; hyvin korkea kuume saattaa vaatia potilaan viilentämistä ulkoisesti.

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyyliifenidaattihydrokloridin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit

ATC-koodi: N06BA04

#### Vaikutusmekanismi:

Medikinet CR on keskushermostoa heikosti stimuloiva aine, jonka vaikutus on voimakkaampi psyykkisiin kuin motorisiin toimintoihin. Sen vaikutustapaa ihmiseen ei tunneta täysin, mutta vaikutusten oletetaan johtuvan lisämunuaiskuoren stimulaatiosta ja mahdollisesti retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän stimulaatiosta.

Mekanismia, jolla Medikinet CR -valmisteen psyykkiset ja käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset ilmenevät potilaissa, ei tunneta täysin eikä sitovaa näyttöä ole siitä, miten nämä vaikutukset liittyvät keskushermoston tilaan. Sen oletetaan estävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen ulkopuoliseen tilaan. Medikinet CR on metyylyfenidaatin d- ja l-threo-enantiomeerien raseeminen seos. D-enantiomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-enantiomeeri.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

Sen jälkeen kun Medikinet CR hyväksyttiin lasten ja nuorten ADHD:n hoitoon, valmistetta on tutkittu kahdessa aikuisille potilaille tehdyssä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. EMMA-tutkimuksessa (1) tutkittiin 363:a potilasta 24 viikon ajan. QUMEA-tutkimuksessa (2) 162 potilasta sai hoitoa yhteensä 20 viikon ajan. Tutkimuksen kaksoissokkojakso kesti kahdeksan viikkoa, minkä jälkeen kaikkien potilaiden hoitoa jatkettiin Medikinet CR -valmisteella avoimessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimusjaksossa. Molemmista tutkimuksista ensisijainen tavoiteparametri oli WRI-pistemäärän pieneneminen (Wender-Reimherr-Interview = WRAADDs). Mittausajankohta oli viikko 24 (tutkimus 1) tai viikko 8 (tutkimus 2).

Vuorokausiannosta nostettiin yksilöllisesti viikoittain hoitotehon ja siedettävyyden mukaan aloitusannoksesta 10 mg/vrk (tutkimus 1) tai 0,5 mg/kg (tutkimus 2). Annos sai olla enintään 60 mg/vrk (tutkimus 1) tai 1 mg/kg (tutkimus 2). Keskimääräinen metyylyfenidaattiannos päätetapahtuman kohdalla oli ensimmäisessä tutkimuksessa pienempi (0,55 mg/kg; pienin annos 10 mg/vrk ja suurin 60 mg/vrk) kuin toisessa tutkimuksessa (keskimäärin 0,9 mg/kg; pienin annos 20 mg/vrk ja suurin 120 mg/vrk). Koko tutkimuspotilasjoukossa laskennallisen vaikutuksen koon todettiin olevan suurempi annettaessa suurempaa keskimääräistä annosta (0,9 mg/kg), kuten QUMEA-tutkimuksessa tehtiin. Tutkimuksista saatiin vain vähän tietoa yli 80 mg:n vuorokausiannoksista, sillä vain kaksi potilasta sai metyylyfenidaattia 120 mg/vrk.

#### Sukupuoleen liittyvä annosvaikutus

Ensimmäisen tutkimuksen (EMMA) tulosten mukaan ei voida sulkea pois sukupuoleen liittyviä eroja vasteessa metyylyfenidaattihoitoon tai mahdollisuutta, että naiset voisivat hyötyä pienemmistä annoksista. Miehillä teho osoitettiin ainoastaan suurimmilla metyylyfenidaattihydrokloridiannoksilla > 0,7 mg/kg, mutta naisilla myös pienillä (< 0,3 mg/kg) ja keskisuurilla (0,3–0,7 mg/kg) annoksilla. Oireiden vähenemisen osalta suurta annosta saaneiden ryhmän naisilla ei osoitettu merkitsevää vaikutusta, ja vasteen saaneiden osuuden osalta teho oli verrannollinen pienempiä annoksia saaneissa ryhmissä todettuun tehoon.

Sukupuoleen liittyviä eroja ei pystytty vahvistamaan luotettavasti toisessa tutkimuksessa (QUMEA), sillä siinä ei käytetty pieniä annoksia ja vain muutamaa potilasta hoidettiin keskisuurilla annoksilla. Suurta annosta saaneiden ryhmässä vasteen saaneiden naisten osuus oli metyylyfenidaattia saaneilla merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Miesten osalta tulos ei ollut merkitsevä. Ensisijaisen tavoiteparametrin (WRI-pistemäärän pieneneminen viikolla 8) osalta pistemäärä pieneni sekä miehillä että naisilla merkitsevästi lumeryhmään verrattuna.

Koko tutkimuspotilasjoukosta saatiin seuraavat tiedot:

EMMA-tutkimuksessa WRI-kokonaispistemäärän muutos viikolla 24 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyylyfenidaattia saaneessa ryhmässä -18,88 ja lumeryhmässä -13,99. Vaikutuksen koko oli 0,39, 95 %:n CI (0,18, 0,63; vaikutuksen koon osalta),  $p=0,002$  (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä). QUMEA-tutkimuksessa muutos viikolla 8 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyylyfenidaattiryhmässä -13,2 ja lumeryhmässä -6,2. Vaikutuksen koko oli 0,54, 95 %:n CI (0,22, 0,85; vaikutuksen koon osalta),  $p=0,0001$  (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä).

Uudelleen laskettu vasteen saaneiden potilaiden osuus määritettiin seuraavasti: vasteen saaneet: potilaat, joiden WRAADDs-pistemäärä pieneni vähintään 30 % ja jotka eivät keskeyttäneet tutkimusta; potilaat, jotka eivät saaneet vastetta: potilaat, joiden WRAADDs-pistemäärä pieneni edellä mainittua vähemmän tai jotka lopettivat tutkimuksen kesken mistä tahansa syystä (tämä aiheutti puuttuvien arvojen esiintymisen viikolla 24 tai 8). EMMA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus oli metyylyfenidaattiryhmässä 128 (53 %) ja lumeryhmässä 44 (37 %) (viikko 24, Fisherin tarkka testi, kaksipuolinen, 0,0051). QUMEA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus viikolla 8 oli metyylyfenidaattiryhmässä 41 (49 %) ja lumeryhmässä 14 (18 %) (Fisherin tarkka testi, kaksipuolinen,  $p < 0,0001$ ).

Medikinet CR -valmistetta tutkittiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä jatkotutkimuksessa (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study eli COMPAS-tutkimus) 433 aikuispotilaalla. Tutkimuksessa käytettiin Medikinet CR -valmistetta, joka on rekisteröity Saksassa nimellä ”Medikinet adult”.

Tutkimushenkilöt saivat joko kognitiivista ryhmäpsykoterapiaa tai yksilöllistä kliinistä hoitoa, johon sisältyi yksityisten terapiakäyntien mahdollisuus päivittäin annettavan Medikinet CR- tai lumelääkeannoksen lisäksi. Hoitoa annettiin 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen tulos oli ADHD-oireiden väheneminen, joka ilmeni CAARS-O-arvon pienenemisenä: L-arvo lähtötilanteesta ensimmäisten 12 hoitoviikon loppuun. Ryhmäterapiain tai kliinisen hoidon yhdistäminen Medikinet CR -valmisteen käyttöön toimi paremmin kuin sama yhdistelmä yhdistettynä lumelääkkeen käyttöön tarkasteltaessa ADHD-oireiden paranemista. ADHD-oireet paranivat merkittävästi Medikinet CR -hoidon aikana ( $n = 210$ ; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 16,2; ES = -0,81) verrattuna lumelääkkeeseen ( $n = 209$ ; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 17,9; ES = -0,50). Ero oli tilastollisesti merkittävä (ero ADHD-indeksissä Medikinet CR vs. Plasebo -1,7; 97,5 % CI; -3,0 vs. -0,4; 95 % CI; -2,8 vs. -0,6;  $P = .003$ ). Keskimääräinen (SD) vuorokausiannos 179 potilaalla, jotka saivat Medikinet CR -valmistetta, oli 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-tutkimus osoitti, että aikuisilla valvotuissa olosuhteissa annettava psykologinen hoito johtivat parempaan hoitotulokseen (52 viikossa) yhdistettynä Medikinet CR -hoitoon verrattuna lumelääkehoitoon.

## 5.2. Farmakokineetiikka

### Imeytyminen:

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapseleiden vaikuttavan aineen vapautumisella on kaksivaiheinen profiili plasmassa, jolloin pitoisuuskäyrässä ilmenee aluksi terävästi suureneva pitoisuus

samalla tavoin kuin metyyliifenidaattihydrokloridin välittömästi vapauttavien tablettien ottamisen jälkeen sekä toinen pitoisuuden suureneminen noin kolme tuntia myöhemmin, minkä jälkeen pitoisuus pienenee vähitellen.

Kun aikuinen ottaa valmistetta aamulla aamiaisen jälkeen, kovan kapselin välittömästi vapautuva lääkeaine liukenee nopeasti ja saa plasmassa aikaan alkuvaiheen huippupitoisuuden. Kun kapseli on kulkenut mahan läpi ohutsuoleen, kovan kapselin lääkeaineen hitaasti vapauttava osa vapauttaa oman metyyliifenidaattihydrokloridiannoksensa. Tämän tuloksena muodostuu 3–4 tunnin tasannevaihe, jolloin pitoisuuden laskevat enintään 75 prosenttiin plasman huippupitoisuudesta. Kerran päivässä otettuna imeytyneen metyyliifenidaattihydrokloridin määrä on verrattavissa tavanomaiseen lääkeaineen välittömästi vapauttavan lääkemuodon ottamiseen kaksi kertaa vuorokaudessa.

Medikinet CR –säädellysti vapauttavissa kapseleissa yhdistyvät vaikutuksen nopean ilmenemisen edut pitkäkestoisen vaikutuksen tasannevaiheeseen.

Kun kerran vuorokaudessa otettavaa Medikinet CR 20 mg -valmistetta otettiin aamiaisen jälkeen, mitattiin seuraavat farmakokineettiset muuttujat:

$c_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$ ,  $t_{\max} = 2,75 \text{ h}$ ,  $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng.h.ml}^{-1}$  ja  $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

AUC-arvo ja plasman huippupitoisuus ovat suhteessa annokseen.

#### **Ruoan vaikutus:**

Ruokailun yhteydessä otettuna rasvapitoinen ruoka hidastaa imeytymistä ( $t_{\max}$ ) noin 1,5 tuntia. Medikinet CR -säädellysti vapauttavien kapselien hyötyosuudessa ei ole eroa tavallisen tai kaloripitoisen aamiaisen jälkeen. Plasmakäyrät osoittavat altistuksen olevan samankaltainen imeytymisnopeuden ja -laajuuden suhteen.

Medikinet CR -säädellysti vapauttavat kapselit on otettava aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen. Ruoka vaikuttaa imeytymiseen hidastaen sitä merkittävästi ja asianmukaisesti. Tämän vuoksi lääkkeen ottaminen ruoan kanssa on perusteltua. Ruoan laadun suhteen ei ole tarpeen antaa suosituksia. Kapseleiden otto ilman ateriaa voi aiheuttaa riskin, että suuri määrä lääkeainetta vapautuu lyhyessä ajassa (dose dumping).

#### **Rakeiden ottaminen:**

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapseleiden sisältämien rakeiden huippupitoisuus ( $c_{\max}$ ), aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $t_{\max}$ ) ja AUC-arvo ovat samankaltaiset (bioekvivalentit) avaamattomiin kapseleihin nähden. Medikinet CR -säädellysti vapauttavat kapselit voidaan sen vuoksi ottaa joko avaamattomina kapseleina tai kapselit voidaan avata ja niiden sisältö niellä pureskelematta heti, kun se on sekoitettu omenasoseeseen tai vastaavaan pehmeään ruokaan.

#### **Systeeminen hyötyosuus:**

Laajan ensikierron metabolian vuoksi systeeminen hyötyosuus on noin 30 % (11-51 %) annoksesta.

#### **Jakautuminen:**

Metyyliifenidaatti ja sen metaboliitit jakautuvat veressä plasmassa (57 %) ja erytrosyytteihin (43 %). Metyyliifenidaatin ja sen metaboliittien sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10–33 %). Jakautumistilavuus on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 2,2 l/kg (d-metyyliifenidaatin  $2,65 \pm 1,1$  l/kg ja l-metyyliifenidaatin  $1,8 \pm 0,9$  l/kg).

#### **Eliminaatio:**

Metyyliifenidaatti eliminoituu plasmasta siten, että sen keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Keskimääräinen puhdistuma on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 0,565 l/h/kg (d-metyyliifenidaatin  $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg ja l-metyyliifenidaatin  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg). Suun kautta tapahtuneen

annon jälkeen noin 78–97 % annoksesta erittyy 48–96 tunnin kuluessa metaboliitteina virtsaan ja 1–3 % ulosteisiin. Virtsaasta on havaittavissa vain pieniä määriä (< 1 %) muuttumatonta metyyliifenidaattia. Huomattava osuus (89 %) laskimoon annetusta annoksesta eliminoituu 16 tunnin kuluessa virtsan kautta ritaliinihappona, oletettavasti pH-arvosta riippumatta.

Ritaliinihapon munuaispuhdistuma voi heikentyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan 2-fenyyl-2-piperidyylietikkahappona (PPAA, 60–86 %).

## **Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä**

### *Pediatriiset potilaat*

Medikinet CR -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. Metyyliifenidaatin farmakokinetiikassa ei ole ilmeisiä eroja ylivilkkailla / ADHD:sta kärsivillä lapsilla ja vapaaehtoisilla terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä.

### *Iäkkäät potilaat*

Medikinet CR -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eliminaatiosta saadut tiedot potilaista, joiden munuaisten toiminta on normaali, viittaavat siihen, että muuttumattoman metyyliifenidaatin munuaispuhdistuma ei todennäköisesti heikkenisi lainkaan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. PPAA:n munuaispuhdistuma saattaisi kuitenkin heiketä.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Karsinogeenisuus**

Rotalla ja hiirellä tehdyissä elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin pahanlaatuisten maksakasvaimien lisääntymistä vain uroshiirillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Metyliifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.

### **Raskaus, alkio/sikiön kehitys**

Metyyliifenidaattia ei pidetä teratogeenisena rotille ja kaneille. Rotilla todettiin sikiötoksisuutta (eli koko poikueen menetyksiä) ja emotoksisuutta emolle haitallisilla annoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sisältävät sakkaroosia ja maissitärkkelystä)

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Talkki

Trietyylisitraatti

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Polysorbaatti 80

Natriumhydroksidi

Natriumlauryylisulfaatti

Simetikoni

Piidioksidi, vedetön, kolloidinen  
Metyyliselluloosa  
Sorbiinihappo  
Indigokarmiini, alumiinilakka (E 132)

Kapselikuori:

Liivate  
Titaanidioksidi (E 171)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Puhdistettu vesi

Medikinet CR 10 mg / 20 mg kapseleissa lisäksi:  
Erytrosiini (E 127)  
Patenttisininen V (E 131)

Medikinet CR 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg kapseleissa lisäksi:  
Erytrosiini (E 127)  
Rautaoksidi, musta (E 172)  
Indigokarmiini (E132)

## 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3. Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

**Medikinet CR 5 mg:**

20, 30 tai 50 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuuma saumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

**Medikinet retard 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg:**

20, 28, 30 tai 50 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuuma saumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset. **Medikinet CR 50 mg / 60 mg:**

20, 28, 30 tai 40 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuuma saumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
58638 Iserlohn  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 28970  
10 mg: 22212  
20 mg: 22213  
30 mg: 22214  
40 mg: 22215  
50 mg: 31130  
60 mg: 31131

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.6.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.8.2020